

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

368

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MADAME CHARLES MORIN

NÉE JACQUELINE LORMAND

Née à Paris, le 13 Juin 1909

LES INJECTIONS CONTINUES D'INSULINE

DÉDUCTIONS
PHYSIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Président : M. A. BAUDOUIN, professeur

PARIS
IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE CENTRALE

(Ancienne Maison JOUSSET)

Henri BOUSSARD, Directeur

8, rue de Furstenberg (6°)

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MADAME CHARLES MORIN

NÉE JACQUELINE LORMAND

Née à Paris, le 13 Juin 1909

LES INJECTIONS CONTINUES D'INSULINE

**DÉDUCTIONS
PHYSIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES**

Président : M. A. BAUDOUIN, professeur

PARIS
IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE CENTRALE
(Ancienne Maison JOUSSET)

Henri BOUSSARD, Directeur
8, rue de Furstenberg (6^e)

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie.	Léon BINET
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNE-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose.	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie.	LAUBRY.
Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE . . . Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BOULIN . . . Pathologie médicale.
 BULLIARD. . . Histologie.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. . Pathologie médicale.
 COSTE . . . Pathologie médicale.
 DOGNON. . . Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK . . . Pathologie chirurgicale
 GALLIARD. . . Parasitologie.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. . Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES . . Pathologie médicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HAGUENAU . . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD. . . . Pharmacologie.
 HUGUENIN . . Anatomie pathologique.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LACOMME . . . Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG. . . . Pathologie médicale.
 LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MÉNÉGAUX . . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET . . Pathologie médicale.
 MOREAU. . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS. . Pathologie chirur-
 gicale.
 PIÉDELIÈVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD. . . . Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE . . . Pathologie chirurgicale
 TROISIER . . . Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE. . . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERI. . Physiologie.
 GUÉNIOT. . . . Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER. . . Obstétrique.
 SCHWARTZ . . Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . . Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET. . . .	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN . .		BROCQ	
BRULÉ. . . .		CADENAT. . .	
CHABROL. . .		GATELLIER. .	
DONZELOT . .		MOURE. . . .	
DUVOIR. . . .		QUENU. . . .	
LIAN.		VELTER . . .	
PASTEUR-VALLERY- RADOT. . . .			
SÉZARY . . .			

MM.	
ECALLE . . .	} Clinique obstétricale.
METZGER. . .	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRAND'MÈRES
ET DE MON ONCLE L. CH. LEFEBVRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA BELLE-MÈRE

A MON MARI

A MES JUMENTS

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Officier de la Légion d'Honneur,
Médecin de l'Hôtel-Dieu.

Qui a bien voulu nous autoriser à poursuivre dans son laboratoire ces recherches dont il nous a inspiré le sujet, et qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous lui exprimons toute notre déferente reconnaissance pour ses enseignements clairs et précis qui ont bien souvent suscité notre enthousiasme.

AU DOCTEUR LEWIN

Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine.

Qui nous a initiée à la recherche scientifique et dont la précieuse érudition et la grande science de l'expérimentation nous ont permis de mener à bien notre travail. Nous le remercions très sincèrement de l'aide efficace et des judicieux conseils que son inépuisable obligeance a bien voulu nous donner.

AU DOCTEUR AZERAD

Médecin des Hôpitaux.

Qui s'est constamment intéressé à notre travail et dont l'expérience clinique nous a été d'un grand secours. Hommage de gratitude.

AU DOCTEUR GAUTRELET

Professeur agrégé des Facultés de Médecine,
Directeur à l'Ecole des Hautes Etudes.

AU DOCTEUR ROBERT DUPONT

Ancien chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien de l'Hôpital de Mantes.

AU DOCTEUR PAUL GODARD

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR *agrégé* SÉZARY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR LEVANT,
accoucheur de l'Hôpital Beaujon.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE.

LES INJECTIONS CONTINUES D'INSULINE

DÉDUCTIONS PHYSIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

INTRODUCTION

Les Injections intra-vasculaires continues sont connues depuis longtemps déjà, les premiers essais ayant été tentés en 1830 ; mais leur technique présentait des imperfections telles qu'elle ne permettait pas d'étendre leurs applications.

Rappelons d'abord brièvement les avantages qui caractérisent les Injections intra-vasculaires discontinues par rapport aux Injections sous-cutanées et intra-musculaires :

Les avantages de l'introduction directe d'une substance dans la circulation sont : d'une part, sa rapidité d'action ; d'autre part, la connaissance précise des doses résorbées par l'organisme, car le facteur de résorption est tout à fait impossible à prévoir ou à influencer dans le cas des Injections sous-cutanées et intra-musculaires.

Les inconvénients de cette méthode sont, par contre :

La limitation de la durée d'action et, dans certains cas, la réaction compensatrice qui, succédant à une action trop brutale, arrive souvent à annihiler ou même parfois à inverser l'effet spécifique à la substance introduite.

Cette remarque se vérifie particulièrement pour les hormones ou pour toute autre substance agissant sur l'équilibre humoral de l'organisme : l'injection intra-veineuse d'une solution de glucose, par exemple, peut produire, après une hyperglycémie nette et durable, une certaine hypoglycémie due probablement au déversement compensateur d'insuline sécrétée par le pancréas pour rétablir l'équilibre glycémique troublé; le but, a dans ce cas, été dépassé.

Au contraire, l'injection d'insuline dans la circulation produit, après un premier effet hypoglycémiant, une sécrétion antagoniste d'adrénaline qui combat l'action de l'insuline.

La clinique offre aussi de nombreux exemples de ces résultats paradoxaux de certaines thérapeutiques: les faits précédents permettent de les comprendre; et l'on peut attribuer certains incidents, ou même certains accidents graves, à l'excessive rapidité d'action de ces mécanismes régulateurs.

Pour parer à ces inconvénients, l'idéal est donc d'introduire les substances à un rythme et un taux aussi voisins que possible de ceux auxquelles elles sont sécrétées dans l'organisme sain. Lorsqu'il s'agit d'une hormone déficiente, cette façon de procéder est particulièrement appréciable car elle se substitue à la sécrétion physiologique en créant artificiellement une action hormonale continue.

C'est ce que nous avons essayé de réaliser en étudiant les Injections intra-vasculaires lentes et continues d'Insuline.

Nous expliquerons d'abord rapidement la technique que nous avons utilisée; c'est celle qui est employée au laboratoire de Monsieur le Professeur BAUDOUIN.

Nous exposerons ensuite les diverses expériences d'Injections intra-vasculaires continues d'Insuline qui ont été faites dans le laboratoire de Monsieur le Professeur BAUDOUIN, en collaboration avec MM. LEWIN et AZERAD, et que nous grouperons en deux parties :

a) l'une, Physiologique, où nous étudierons chez le chien la dose limite hypoglycémiante de l'insuline introduite par différentes voies : intra-veineuses périphérique et mésentérique; et intra-artérielle.

b) l'autre, Thérapeutique, où après avoir recherché la dose limite hypoglycémiante de l'insuline chez l'homme normal, nous exposerons les résultats que nous avons obtenus en appliquant cette méthode aux diabétiques.

Nous envisagerons les conclusions que l'on peut tirer au fur et à mesure de ces expériences et nous les résumerons à la fin de ce travail.

TECHNIQUE

Nous décrirons d'abord schématiquement l'appareil dont nous nous sommes servi pour pratiquer ces Injections intra-vasculaires continues.

Cet appareil n'est autre que le transfuseur de Henry et Jouvelet, modifié par M. H. BÉNARD, par l'adjonction d'un moteur électrique dont la vitesse est réglable au cours de l'injection grâce à un rupteur de Seguin.

Il est constitué par un tube de caoutchouc d'une longueur convenable (1 mètre en général) dont une extrémité plonge dans un ballon ou est reliée à une burette contenant le liquide à injecter et dont l'autre extrémité est munie d'un embout qui peut être adapté à l'aiguille par laquelle on fait l'injection intra-veineuse.

Vers le milieu de sa longueur, ce tube de caoutchouc est disposé en boucle à l'intérieur d'un cylindre métallique sur la paroi duquel il est écrasé par un galet tournant mû par le moteur fixé à l'appareil; grâce à son parcours en cercle, le galet refoule continuellement et sans interruption le liquide contenu dans le tube en aval de sa marche et aspire synchroniquement le liquide situé en amont.

Le débit, réglé par la vitesse du mouvement pour un certain calibre du tube de caoutchouc, peut varier de 10 cc. à plusieurs litres à l'heure; sa régularité qui peut être évaluée à 2 %, assure la précision de la méthode.

Un compte-tours placé sur l'appareil permet de connaître la quantité de liquide injectée si on a eu soin d'évaluer au préalable le volume de liquide expulsé, pendant un tour.

Enfin la stérilisation facile du tube de caoutchouc et du récipient contenant le liquide à injecter permet une asepsie rigoureuse, condition indispensable à la sécurité des essais thérapeutiques.

Nous exposerons maintenant la technique proprement dite que nous avons suivie pour ces injections :

I. — CHEZ LE CHIEN, nous avons effectué nos injections par trois voies différentes :

1° *Dans une veine périphérique*; l'injection était faite dans la veine pédieuse, facilement abordable, une canule ou une aiguille à injection intra-veineuse y étant placée à demeure; le sang nécessaire à effectuer les dosages successifs de la glycémie avant et au cours de l'expérience, était prélevé aux pattes antérieures ou à la patte postérieure opposée à celle qui recevait l'injection continue.

2° *Dans une veine mésentérique*; après laparotomie et soulèvement de l'épiploon, l'injection avait lieu dans une assez grosse veine près de l'insertion du mésentère; la canule introduite dans la veine était fixée sur un morceau de liège pour éviter les déplacements qui auraient pu perforer les vaisseaux et le tout était ensuite remis en place dans la cavité abdominale.

3° *Dans une artère des membres*; nous injectons au niveau du triangle de Scarpa, dans l'artère fémorale; afin que la circulation principale ne soit pas interrompue, on plaçait la canule dans une petite collaté-

rale musculaire, de manière à ce que son extrémité se trouve au point de jonction des deux artères.

La durée des expériences était en général de deux heures; une prise de sang était faite avant le début de l'injection, puis toutes les 1/2 heures au cours de celle-ci.

Nous avons employé l'insuline du commerce provenant du pancréas de veau préparée par une technique dérivant de celle de DUDLEY et STARLING et essayée sur 12 lapins; l'insuline était diluée en proportion convenable dans du sérum physiologique.

Le dosage de la glycémie était effectué suivant la méthode de MM. BAUDOUIN et LEWIN. Pour toutes nos expériences, les chiens étaient anesthésiés avec une solution de chloralose à 1 % dont on faisait une injection intra-veineuse de 10 cc. par kilogramme.

II. — CHEZ L'HOMME, toutes les injections ont été faites dans une veine du pli du coude.

Après avoir introduit l'aiguille montée sur une seringue de 2 centimètres cubes qui permet de recueillir du sang pour le dosage des glycémies de contrôle, on adapte cette aiguille au tube de caoutchouc, lui-même fixé à l'avant-bras par une bande sparadrap; le bras du sujet peut ainsi être libre et il est même nécessaire de le mobiliser fréquemment pour empêcher la désagréable sensation de fourmillement d'un membre longtemps immobilisé. La durée des injections variait de 2 à 7 heures.

Des prises de sang effectuées de 1/2 heure en 1/2 heure en général au cours de l'injection permet-

taient de suivre les variations de la glycémie; elles étaient faites dans la veine symétrique du bras opposé.

En procédant de cette façon, nous n'avons jamais observé aucun incident, ni grave, ni léger.

Signalons cependant que certains auteurs (notamment HIRSCHFELD, HYMAN et WANGER) ont noté que les injections rapides de produits actifs et même de sérum chloruré ou glucosé, ou la prolongation des injections pendant plusieurs jours, peuvent déterminer des accidents : choc intense avec chute de tension artérielle ou même mort; mais dans les conditions précises où nous avons opéré : durée et vitesse d'injection, solution utilisée, dose employée, etc... nous n'avons jamais observé le moindre incident; nous nous empressons cependant de dire que nos malades étaient surveillés de très près pendant toute la durée de l'injection, et que cette surveillance nous paraît indispensable.

INJECTIONS CONTINUES D'INSULINE
CHEZ LE CHIEN.
RECHERCHE DE LA DOSE LIMITE
HYPOGLYCÉMIANTE

Nous avons commencé nos recherches par l'étude de la dose limite hypoglycémiante de l'insuline; on peut la définir de la manière suivante :

La dose limite hypoglycémiante de l'Insuline est la quantité d'insuline que l'on doit injecter à un sujet par kilogramme et par heure d'une façon continue dans le système circulatoire pour obtenir un abaissement du taux de la glycémie dépassant les limites des variations physiologiques, telles qu'elles apparaîtront plus loin dans nos expériences témoin.

L'établissement de cette dose présente une certaine difficulté chez le chien : celle-ci réside dans le fait que la glycémie n'a pas grande stabilité, contrairement à ce que l'on observe chez l'homme.

Afin de pouvoir juger plus facilement de l'action de l'insuline, nous avons institué des expériences de contrôle qui consistaient à injecter du sérum physiologique exactement dans les mêmes conditions que celles qui étaient réalisées ultérieurement au cours de nos injections d'insuline.

Les chiffres suivants montrent les résultats de ces expériences :

Variation de la glycémie sous l'influence de l'injection continue de sérum physiologique

N ^{os} des chiens (*)	Glycémie en gr. p. 1000				
	Avant l'injection	au cours de l'injection, au bout de			
		30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
1.....	0,81	0,69	1,03	1,03	
2.....	0,79	0,81	0,69	0,86	0,96
3.....	0,72	0,81	0,81	0,81	0,87
4.....	0,86	0,83	0,90	0,89	0,93
5.....	0,78	0,89	0,79	0,95	

(*) Chiens n^{os} 1 et 2, non anesthésiés.

On voit que la glycémie ne se maintient pas au même niveau pendant toute la durée de l'expérience : ces variations sont même assez considérables, mais seulement dans le sens de l'augmentation; nous avons donc considéré dans nos expériences ultérieures que toute diminution, même faible mais systématique, du taux de la glycémie était bien due à l'action de l'insuline.

Deux de nos chiens n'étaient pas anesthésiés : ils ont présenté des variations de glycémie plus intenses que les trois autres; elles sont dues probablement à l'émotion, l'agitation, etc...

Ces constatations nous ont incités à faire toute la suite de nos expériences sur des animaux anesthésiés suivant la technique décrite plus haut.

I. — *Injection d'Insuline par voie intra-veineuse périphérique.*

Ce point de départ étant fixé, nous avons pris une série de chiens anesthésiés au chloralose auxquels nous avons fait des injections continues d'insuline; celle-ci avait été diluée dans du sérum physiologique à un taux convenable. Pour la plupart de nos chiens, la dose d'insuline injectée a varié au cours de l'expérience; chaque dose était injectée pendant une heure, l'expérience ayant montré que ce temps était suffisant pour juger

de l'efficacité de la dose injectée. Pour ceux qui ne recevaient qu'une seule dose, l'expérience durait 2 heures. Les doses expérimentées ont varié de 0,01 à 0,1 unité par kg./h. et la vitesse d'injection était de 50 à 100 cc. à l'heure.

Voici les résultats de ces expériences; les accolades réunissent les chiffres qui correspondent à la même séance d'injection chez le même chien ayant reçu deux doses.

Injection d'insuline par voie intraveineuse périphérique.
Chiens anesthésiés

Dose injectée en unités par kg.-heure	Avant l'injection	Glycémie en gr. p. 1000			
		au cours de l'injection, au bout de			
		30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
{ 0,01 ..	0,74	0,79	0,75		
{ 0,02 ..		0,76	0,83		
{ 0,01 ..	1,16	1,09	1,08		
{ 0,02 ..		1,02	0,84		
{ 0,01 ..	0,90	0,96	0,97		
{ 0,02 ..		1,00	0,97		
{ 0,01 ..	0,83	0,89	0,71		
{ 0,02 ..		0,92	0,89		
{ 0,01 ..	0,92	0,88	0,91		
{ 0,02 ..		0,80	0,88		
{ 0,02 ..	1,08	0,81	0,75		
{ 0,04 ..		0,70	0,64		
{ 0,02 ..	0,87	0,96	0,73		
{ 0,04 ..		0,70	0,70		
{ 0,02 ..	1,05	0,92	1,00		
{ 0,04 ..		0,87	0,77		
{ 0,04 ..	0,82	0,84	0,72	0,84	0,77
{ 0,03 ..	0,75	0,67	0,82	0,88	
{ 0,05 ..		0,92	0,86		
{ 0,03 ..	0,84	0,82	0,70		
{ 0,06 ..		0,52	0,51		
{ 0,04 ..	1,10	1,00	0,90		
{ 0,10 ..		0,80	0,67		
{ 0,044 ..	0,85	0,81	0,71		
{ 0,11 ..		0,60	0,53		
{ 0,05 ..	0,88	0,77	0,69	0,77	0,70
{ 0,05 ..	0,65	0,65	0,59	0,70	0,66
{ 1,00 ..	0,82	0,48	0,40	0,37	0,34

On voit sur ce tableau les mêmes variations individuelles que celles que nous avons constatées précédemment au cours des injections de sérum physiologique seul, variations qui rendent fort délicate l'interprétation des résultats; nous allons maintenant essayer de les résumer pour en tirer ensuite une conclusion :

Dans 5 cas, on injecte 0^u,01 d'insuline p. kg./h. :

La glycémie est abaissée 1 fois.

Dans 8 cas, on injecte 0^u,02 d'insuline p. kg./h. :

La glycémie est abaissée 3 fois.

Dans 2 cas, on injecte 0^u,03 d'insuline p. kg./h. :

La glycémie est abaissée 1 fois.

Dans 6 cas, on injecte 0^u,04 d'insuline p. kg./h. :

La glycémie est abaissée 5 fois.

Dans 4 cas, on injecte 0^u,05 à 0^u,06 d'insuline p. kg./h. :

La glycémie est abaissée 2 fois.

Dans 2 cas, on injecte 0^u,10 d'insuline p. kg./h. :

La glycémie est abaissée 2 fois.

Nous pouvons dégager de ces expériences le fait que pour des doses variant de 0,01 à 0,03 unité d'insuline par kg./h., les variations de la glycémie sont irrégulières, l'abaissement ayant lieu dans moins de la moitié des cas; alors que pour les doses voisines de 0,05 unité d'insuline par kg./h., l'abaissement du taux de la glycémie est net et régulier dans 7 cas sur 10.

Les mêmes expériences ont été faites sur un autre groupe de dix chiens non anesthésiés; la dose ici a été constante pour chaque chien et la durée de l'injection de deux heures. Les résultats sont les suivants :

Injection d'insuline par voie intraveineuse périphérique
Chiens non anesthésiés

Dose injectée en unités par kg.-heure	Glycémie en gr. p. 1000				
	Avant l'injection	au cours de l'injection, au bout de			
		30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
0,01	0,79	0,79	0,83	0,82	0,82
0,01	0,89	0,87	0,88	0,81	0,80
0,02	0,84	0,78	0,71	0,63	0,65
0,03	0,87	0,76	0,84	0,72	0,86
0,03	0,98	1,01	0,98	0,93	0,90
0,03	0,90	0,85	0,82	0,74	0,71
0,05	0,93	0,87	0,70	0,51	0,46
0,05	0,77	0,78	0,74	0,74	0,72
0,05	0,86	0,94	0,93	0,95	0,88
0,05	0,86	0,88	0,89	0,86	

Nous constatons au cours de ces essais de contrôle que les variations du taux de la glycémie dans le sens de l'augmentation chez ces chiens non anesthésiés sont plus grandes que chez les chiens soumis à l'action de l'anesthésie; ceci nous permet d'autant plus de tenir compte des abaissements du taux de la glycémie survenus au cours de l'injection.

Si nous résumons les résultats obtenus dans ces deux dernières expériences, nous pouvons affirmer que la dose de 0,01 unité d'insuline par kg./h. est nettement au-dessous de la dose limite puisqu'on n'observe un abaissement du taux de la glycémie que dans 1 cas sur 7 seulement; la dose de 0,10 unité est nettement au-dessus de la dose limite, puisque l'abaissement a lieu dans 2 cas sur 2.

Pour les doses intermédiaires, nous les grouperons en deux séries :

D'une part, les doses de 0,02 et 0,03 unité d'insuline donnent une proportion d'abaissement de 7 sur 14;

D'autre part, les doses de 0,04, 0,05 et 0,06 unité d'insuline donnent une proportion d'abaissement de 8 sur 14.

EN CONCLUSION, nous avons fixé, d'ailleurs assez arbitrairement, la dose limite hypoglycémiante d'insuline injectée par voie intra-veineuse périphérique chez le chien à *cinq centièmes d'unité par kilogramme et par heure*.

Ce chiffre n'a évidemment rien d'absolu étant donné que des abaissements ont été constatés dans un grand nombre de cas (50 %) pour des doses inférieures (0,02 et 0,03 unité d'insuline par kg./h.).

II. — *Injection d'Insuline par voie intra-veineuse mésentérique.*

Une autre série de 14 chiens laparotomisés a subi des injections d'insuline dans une grosse veine mésentérique suivant la technique déjà décrite; les résultats que nous avons obtenus figurent au tableau suivant :

Dose injectée en unités par kg.-heure	Avant l'injection	Glycémie en gr. p. 1000			
		au cours de l'injection, au bout de			
		30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
0,001	0,89	0,70	0,66	0,66	0,68
0,001	0,80	0,81	0,78	0,82	0,84
0,001	0,74	0,68	0,75	0,60	0,65
0,002	0,95	0,93	1,00	0,90	0,91
0,005	1,03	1,11	1,00	1,03	0,98
0,005	0,76	0,80	0,81	0,83	0,78
0,005	0,74	0,74	0,71	0,56	0,79
0,008	0,82	0,82	0,73	0,80	0,70
0,01	0,94	0,91	0,84	0,66	0,84
0,01		0,71	0,68	0,64	0,61
0,01	0,74	0,68	0,63	0,63	
0,01	0,70	0,66	0,66	0,49	0,45
0,01	0,90	0,77	0,86	0,83	0,75
0,01	0,77	0,67	0,68		

Nous constatons chez trois chiens injectés à la dose de 0,001 unité d'insuline par kg./h. une proportion d'abaissement du taux de la glycémie de 2 sur 3; chez

4 chiens injectés aux doses de 0,002 et 0,005 unité d'insuline, aucun abaissement n'a été observé; la dose unique de 0^u,008 correspond à un abaissement; mais c'est pour la dose de 0^u,01 que l'abaissement du taux de la glycémie est le plus net, car sur six animaux injectés à cette dose, tous ont réagi par une hypoglycémie nette, parfois même très marquée.

Nous concluons que la dose limite hypoglycémiante d'insuline introduite par la voie intra-veineuse mé-sentérique est comprise entre *huit millièmes et un centième d'unité par kilogramme et par heure*.

III. — *Injection d'Insuline par voie intra-artérielle.*

Comme nous l'avons dit précédemment, les expériences concernant cette voie ont été faites en plaçant la canule d'injection dans une collatérale musculaire de l'artère fémorale; nous avons opéré sur 12 chiens qui ont fourni les résultats transcrits au tableau suivant :

Injection continue d'insuline par voie intra-artérielle

Dose injectée en unités par kg.-heure	Avant l'injection	Glycémie en gr. p. 1000 au cours de l'injection, au bout de			
		30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
0,002	0,75	0,70	0,70	0,66	0,84
0,002	0,89	0,86	0,74	0,91	0,86
0,002	0,85	0,70	0,82	0,94	0,92
0,005	0,85	0,72	0,78	0,71	0,77
0,005	0,99	0,92	0,90	0,84	0,87
0,01	0,92	0,72	0,83	0,73	0,81
0,01	1,05	0,95	0,85	0,85	0,90
0,01	0,89	0,87	0,89	0,81	0,76
0,01	0,91	0,71	0,79	0,76	0,84
0,01	1,02	0,92	0,86		0,87
0,01	0,88	0,85	0,85	0,80	0,81
0,01	0,81		0,68		0,66

De ce tableau, il ressort que les doses de 0,005 et 0,01 unité d'insuline par kg./h. ont donné des abaissements du taux de la glycémie d'une façon très régulière et dans tous les cas; sur 9 animaux injectés, on note 9 abaissements; par contre, la dose de 0^u,002 est insuffisante pour produire cet effet, et sur trois animaux injectés, aucun n'a présenté d'abaissement.

Nous pouvons donc conclure que la dose limite hypoglycémiante d'insuline injectée par la voie intra-artérielle peut être fixée entre *cinq millièmes et un centième d'unité par kilogramme et par heure*.

Ce chiffre semble identique à celui que nous avons trouvé au paragraphe précédent pour l'injection continue d'insuline par voie intra-veineuse mésentérique.

CONCLUSIONS. — L'activité de l'insuline est donc variable suivant la voie par laquelle elle est injectée; nettement supérieure par voie intra-artérielle et intra-veineuse mésentérique, voies pour lesquelles la dose limite, sensiblement analogue, est d'environ 0,005 à 0,01 unité d'insuline par kg./h., elle est moins forte par voie intra-veineuse périphérique où cette dose est d'environ 0,02 à 0,05 unité d'insuline par kg./h.

La dose limite hypoglycémiante d'insuline semble donc être cinq fois plus forte par la voie intra-veineuse périphérique que par les voies intra-veineuse mésentérique et intra-artérielle.

On peut se demander quelle peut être la raison de cette différence d'activité : l'explication suivante peut être suggérée :

L'injection, telle que nous l'avons pratiquée dans les voies mésentérique et artérielle, correspondait à une perfusion du foie et d'un muscle, points de l'orga-

nisme où l'on peut admettre que l'activité de l'insuline est maxima. Ainsi donc, l'insuline injectée par cette voie est en totalité dirigée vers les organes qui l'utilisent; par contre, l'insuline injectée par la voie intra-veineuse périphérique peut être dissipée en partie par une déviation soit vers les organes qui ne l'utilisent pas, soit vers ceux qui la détruisent ou l'éliminent.

Si notre hypothèse est exacte, en injectant de l'insuline dans l'artère fémorale, celle-ci arrivera presque intégralement aux muscles irrigués par ce vaisseau; nous devons donc avoir un abaissement du taux de la glycémie plus fort dans le sang provenant du territoire où a été faite l'injection que dans le sang de la circulation générale. C'est pour essayer de vérifier ce phénomène que nous avons institué les expériences suivantes :

Nous avons pris une série de 7 chiens auxquels nous avons injecté dans l'artère fémorale, suivant la technique décrite plus haut, la dose de 0,01 unité d'insuline par kg./h.; nous avons choisi cette dose, dose limite, pour qu'elle provoque à coup sûr une chute du taux de la glycémie. Les prises de sang ont été faites à intervalles réguliers soit de une demi-heure, soit de une heure, à la fois dans une veine périphérique éloignée du territoire injecté (veine superficielle des pattes antérieures) et dans la veine située au contact de l'artère injectée (veine fémorale): cette veine draine en effet le sang qui a traversé les muscles irrigués par l'artère.

Dans les deux premières expériences, les prises de sang étaient effectuées toutes les 1/2 heures; mais ces ponctions trop répétées de la veine produisaient des hémorragies obligeant au pincement latéral du vais-

seau, ce qui engendre de la stase, facteur d'augmentation du sucre sanguin ; et c'est pour ne pas fausser nos résultats que nous n'avons prélevé du sang que toutes les heures, dans les cinq expériences suivantes.

Les résultats que nous avons obtenus figurent au tableau suivant :

N° des chiens		Glycémie en gr. p. 1000				
		Avant l'injection	au cours de l'injection, au bout de			
			1/2 heure	1 heure	1 h. 1/2	2 heures
1	Veine patte ant ^{re} .	1,02	0,92	0,86		0,87
	Veine fémorale ..		0,93	0,52	0,70	0,72
2	Veine patte ant ^{re} .	0,88	0,85	0,85	0,80	0,81
	Veine fémorale ..	0,99	0,81	0,67	0,75	0,85
3	Veine patte ant ^{re} .	0,69		0,70		0,61
	Veine fémorale ..			0,56		0,52
4	Veine patte ant ^{re} .	0,81		0,68		0,66
	Veine fémorale ..			0,77		0,66
5	Veine patte ant ^{re} .	1,02		0,93		0,91
	Veine fémorale ..			0,86		0,87
6	Veine patte ant ^{re} .	0,83		0,70		0,75
	Veine fémorale ..			0,68		0,60
7	Veine patte ant ^{re} .	0,83		0,76		0,68
	Veine fémorale ..			0,67		0,72

On voit en considérant ce tableau que l'abaissement du taux de la glycémie existe aussi bien dans la circulation générale (veine de la patte antérieure) que dans le territoire irrigué par l'artère fémorale injectée (veine fémorale) ; mais dans l'ensemble, la chute glycémique est plus grande dans le sang que draine la veine fémorale correspondante.

Ce fait a d'autant plus de valeur que nous avons trouvé dans nos expériences de contrôle un taux de glycémie dans la veine fémorale légèrement supérieur

à celui que présente la veine superficielle des pattes antérieures.

Sur 7 chiens, seul le chien n° 4 a présenté une réaction différente.

La cause du relèvement de la glycémie constatée à la 2^e heure d'injection dans les deux premières expériences a été expliquée précédemment (stase). Sauf pour le chien n° 7, ce fait ne s'est pas reproduit, et nous constatons dans les autres expériences que la différence entre les taux de la glycémie des deux sangs étudiés (circulation générale et territoire injecté) reste nette pendant toute la durée de l'épreuve et que le taux de glycémie le plus faible est celui qui correspond au territoire injecté.

Ces faits semblent donc vérifier l'hypothèse émise précédemment.

D'autres auteurs, FRANCK, NOTHMANN et WAGNER ont obtenu des résultats analogues en injectant en une seule fois de l'insuline dans l'artère fémorale du lapin : ils constatèrent que l'abaissement du taux de la glycémie était plus important dans la veine correspondante au muscle injecté que dans la circulation générale.

Remarquons que les voies par lesquelles l'insuline produit le maximum d'effet sont celles qui mènent directement aux organes d'utilisation de cette hormone ; la veine mésentérique débouche d'ailleurs dans la veine porte où se déverse normalement l'insuline sécrétée par le pancréas.

Des injections intra-veineuses continues d'insuline ont été pratiquées par d'autres auteurs : HOLM, d'une part, et B. A. HOUSSAY, T. J. LEWIS et V. G. FOGLIA d'autre part ; mais ces auteurs ont expérimenté exclu-

sivement sur des chiens dépancréatés en injectant l'insuline par la veine jugulaire.

HOLM a injecté un seul chien ; il a trouvé que la dose de 0,02 unité d'insuline par kg./h. était suffisante pour maintenir la glycémie à un taux normal d'une façon prolongée.

HOUSSAY et ses collaborateurs arrivèrent à ce même résultat en injectant à 31 chiens des doses de 0,01 à 0,02 unité d'insuline par kg./h. ; pour une autre série comportant 21 chiens dépancréatés la veille de l'expérience, il fallait injecter des doses d'insuline comprises entre 0,03 et 0,05 unité pour obtenir le même effet.

Nous voyons donc que la dose limite hypoglycémiante d'insuline chez le chien normal est du même ordre de grandeur que le taux d'insuline qui maintient chez le chien dépancréaté la glycémie à un chiffre normal, l'injection étant faite dans les deux cas par la même voie intra-veineuse périphérique.

INJECTIONS CONTINUES D'INSULINE CHEZ L'HOMME

Après avoir effectué chez le chien ces recherches sur les injections intra-veineuses continues d'insuline, nous nous sommes crus autorisés à appliquer la méthode à l'homme; nous avons divisé notre étude en deux parties :

L'une, dans laquelle nous avons établi la dose limite hypoglycémiante de l'insuline chez l'homme normal;

L'autre, où nous avons appliqué les injections intra-veineuses continues d'insuline au traitement des diabétiques.

Recherche de la dose limite hypoglycémiante de l'insuline

Nous avons choisi pour cette étude des sujets normaux, c'est-à-dire des sujets ne présentant aucun trouble apparent du métabolisme des glucides; nous les avons placés dans les conditions basales de repos, de jeûne et de neutralité thermique, afin d'éviter les facteurs qui peuvent modifier la glycémie en dehors de l'injection.

Nous n'avons évidemment étudié la dose limite hypoglycémiante de l'insuline que par la voie intra-veineuse périphérique.

Nous avons employé la même insuline que chez le chien, diluée dans du sérum physiologique et intro-

duite dans une veine du pli du coude; les injections ont toutes été faites suivant la technique expliquée précédemment, sur un rythme à peu près uniforme et à raison de 30 à 50 cc. de liquide à l'heure.

Une première prise de sang de contrôle était effectuée immédiatement avant l'injection et à l'endroit même de celle-ci; les prises de sang suivantes avaient lieu, au bras opposé, toutes les 1/2 heures pendant la durée des injections.

Injection de sérum physiologique seul. — Nous avons voulu instituer ce premier groupe d'injections afin de nous rendre compte des variations que subissait le taux du sucre sanguin sous l'action du sérum physiologique, vecteur ultérieur d'insuline; nous avons opéré exactement dans les mêmes conditions que pour les injections ultérieures de cette hormone.

Six sujets ont été injectés à des vitesses variant de 30 à 100 cc. à l'heure; pour 4 d'entre eux, les vitesses ont été constantes pendant toute la durée de l'épreuve; pour les 2 autres, deux vitesses différentes ont été effectuées, chacune pendant une heure, durant la même séance.

Le tableau suivant montre les résultats que nous avons constatés :

Nom	Vitesse d'injection (c.c. par heure)	Injection de sérum physiologique				
		Glycémie en gr. p. 1000				
		Avant l'injection	au cours de l'injection, au bout de			
			1/2 heure	1 heure	1 h. 1/2	2 heures
Lef... ..	100	0,90	0,88	0,88	0,89	0,88
Ack... ..	70 et 100	0,74	0,73	0,74	0,71	0,70
Puï... ..	55 et 95	0,86	0,80	0,82	0,83	0,83
Jou... ..	60	0,74	0,71	0,71	0,70	0,74
Dor... ..	30	5,76	0,85	0,86	0,76	0,75
Hor... ..	80	0,79	0,83	0,82	0,83	0,81

Ce tableau permet de conclure que l'injection de sérum chloruré isotonique n'a pas d'action sur la glycémie de l'homme normal, tout au moins pendant le temps de 2 heures qu'ont duré les injections, puisque les modifications du taux du sucre sanguin constatées ne dépassent pas la limite des variations physiologiques; celles-ci sont en effet pour tous les malades, sauf Dor. . . , de ± 0 gr. 03 par litre; la variation est plus importante chez Dor. . . . , mais ce malade présentait un certain degré d'hypertension, ce qui peut expliquer les variations spontanées de la glycémie un peu plus importantes.

Nous constatons de plus que, contrairement à ce qui se passe chez le chien, la glycémie chez l'homme à jeun présente une stabilité beaucoup plus grande, ce qui va nous permettre une appréciation plus facile des résultats obtenus après injection d'insuline.

Injection continue d'Insuline. — Nous avons étudié 9 sujets sur lesquels deux séries d'injections ont été pratiquées :

1° Les six premiers ont reçu en plusieurs séances différentes doses d'insuline comprises entre 0,005 et 0,02 unité par kg./h., la dose injectée étant constante pendant toute la durée de l'injection;

2° Les trois suivants ont reçu une seule et même dose : 0,01 unité par kg./h.

Les résultats de ces épreuves figurent au tableau suivant :

Injection d'insuline diluée dans du sérum physiologique

Nom	Dose injectée en unités par kg.-h.	Glycémie en gr. p. 1000					Dose limite
		Avant l'injection	au cours de l'injection, ou bout de				
			1/2 h.	1 heure	1 h. 1/2	2 heures	
Leg... ..	0,005	0,93	0,92	0,87	0,88	0,92	0,02
	0,01	0,89	0,87	0,85	0,89	0,90	
	0,02	0,86		0,60	0,54	0,58	
Hor... ..	0,01	0,91	0,90	0,86	0,85	0,87	0,015
	0,015	1,02	0,91	0,92	0,80	0,87	
Dor... ..	0,01	0,80	0,74	0,77	0,76	0,76	0,015
	0,015	0,90	0,75	0,78	0,76	0,71	
	0,024	0,85	0,72	0,75	0,72	0,65	
Ry... ..	0,01	0,83	0,81	0,82	0,82	0,76	0,015
	0,015	0,90	0,85	0,82	0,78	0,75	
Lyt... ..	0,01	0,78	0,82	0,74	0,82	0,81	
	0,02	0,87	0,86	0,74	0,69		
Lef... ..	0,006	0,79	0,75	0,75		0,79	
	0,035	0,79	0,74	0,61	0,58		
Fra... ..	0,01	0,82	0,80	0,76	0,69	0,63	
Lam... ..	0,01	0,91	0,86	0,81		0,75	
Coh... ..	0,01	0,80	0,74	0,68	0,69	0,68	

On constate ainsi que dans :

- 1 cas la dose de 0^u,005 d'insuline p. kg./h.
n'abaisse pas le taux glycémique.
- 1 cas la dose de 0^u,006 d'insuline p. kg./h.
n'abaisse pas le taux glycémique.
- 8 cas la dose de 0^u,01 d'insuline p. kg./h.
a produit un abaissement de la glycémie chez 4 sujets.
- 3 cas la dose de 0^u,015 d'insuline p. kg./h.
a produit un abaissement de la glycémie chez 3 sujets.
- 1 cas la dose de 0^u,024 d'insuline p. kg./h.
a produit un abaissement de la glycémie chez 1 sujet.
- 1 cas la dose de 0^u,035 d'insuline p. kg./h.
a produit un abaissement de la glycémie chez 1 sujet.
- 2 cas la dose de 0^u,02 d'insuline p. kg./h.
a produit un abaissement de la glycémie chez 2 sujets.

Ce tableau montre que pour des doses d'insuline au-dessous de 0,01 unité par kg./h., l'injection ne pro-

duit aucun abaissement du taux de la glycémie; pour la dose de 0,01 unité par kg./h., on note un abaissement dans la moitié des cas et pour les doses comprises entre 0,01 et 0,02 unité, l'abaissement a lieu dans tous les cas (7 fois sur 7).

EN CONCLUSION, nous pouvons admettre que la dose limite hypoglycémiante d'insuline introduite par voie intra-veineuse périphérique chez l'homme est comprise entre *un et deux centièmes d'unité par kilogramme et par heure*.

On constate que cette dose est environ 5 fois plus faible que celle que nous avons observée chez le chien; nous ne pouvons cependant pas en déduire une plus grande sensibilité de l'homme à l'insuline car nous n'avons pas conduit nos épreuves rigoureusement dans les mêmes conditions, dans les deux cas : en effet, alors que les chiens étaient anesthésiés, les sujets se trouvaient en état de veille; nous ne pouvons donc pas exactement mettre en parallèle ces deux séries de résultats.

En résumé, nous avons constaté jusqu'alors que la dose limite hypoglycémiante d'insuline varie avec la voie d'introduction de cette hormone :

Chez le chien, elle est de cinq centièmes d'unité par kg./h. pour la voie intra-veineuse périphérique, de huit millièmes à un centième d'unité pour la voie mé-sentérique et de cinq millièmes à un centième pour la voie intra-artérielle.

Chez l'homme, la dose limite par voie intra-veineuse périphérique est de un à deux centièmes d'unité d'insuline par kg. et par heure.

De plus, la dose que nous avons trouvée pour la voie

intra-veineuse périphérique est à peu près semblable à celle que d'autres auteurs ont obtenue comme nécessaire, en injection continue, au maintien de la glycémie à un taux normal d'une façon prolongée. On peut admettre que dans ces dernières expériences, l'injection se substitue à la sécrétion pancréatique normale; ainsi donc, la quantité d'insuline représentée par la dose limite hypoglycémiante, serait celle que sécrète normalement le pancréas du chien par kilogramme de poids d'animal et par heure.

On peut même admettre que cette dose minima établie pour la voie périphérique dépasse encore le taux de la sécrétion normale; en effet, le pancréas déverse l'insuline non dans une veine périphérique mais, par l'intermédiaire de la veine pancréatique, dans la veine porte; or, par la voie mésentérique qui conduit à cette dernière, nous avons vu que l'activité de l'insuline est plus grande; il est de même probable que la dose nécessaire au maintien, chez un chien dépancréaté, de la glycémie à un taux normal d'une façon prolongée, est plus faible par cette voie que par la voie périphérique; elle serait probablement de l'ordre de 0,01 unité par kg./h.

Remarquons que cette dose a été obtenue chez des chiens anesthésiés au chloralose; elle n'est peut-être pas valable chez les animaux en état de veille.

Si nous tenons le même raisonnement en ce qui concerne les résultats obtenus chez l'homme, le chiffre de 0,01 à 0,02 unité serait donc lui aussi supérieur au taux de la sécrétion insulinique normale; cette sécrétion serait alors de 0,005 unité par kg./h.

Quelle est donc la quantité totale d'insuline sécrétée chez un homme de 60 kgr. en une heure ?

Elle serait de :

$$0,005 \text{ unité} \times 60 = 0,3 \text{ unité par heure.}$$

On peut calculer approximativement le poids qui correspond à cette quantité d'insuline, sachant que la plus purifiée actuellement titre 50 unités par milligramme de substance sèche.

0ⁿ,3 d'usuline pèse donc : $\frac{0,3}{50} = 0,006$ milligr., soit 6 γ^* ,

L'homme normal à jeun sécrète donc environ 6 γ d'insuline par heure.

Ce chiffre est encore probablement au-dessus du chiffre réel car l'insuline à 50 unités au mgr. que nous avons prise pour baser nos calculs n'est pas absolument pure; elle contient en effet une certaine proportion de substances étrangères.

On admet généralement que l'injection d'une hormone quelconque provoque l'arrêt de la sécrétion de la glande qui normalement sécrète cette hormone; cette hypothèse est basée sur les observations qu'un animal ayant reçu un traitement opothérapique, présente une atrophie de la glande correspondante; ces faits ont été observés par plusieurs auteurs et notamment : PEISER trouva une diminution de volume du corps thyroïde chez des animaux hyperthyroïdisés; LERICHE et JUNG observèrent une sclérose et une réduction de volume des parathyroïdes, avec signes histologiques de dégénérescence, après traitement par l'hormone parathyroïdienne; E. B. DEL CASTILLO et R. SAMMARTINO, injectant à des rats des doses totales de folliculine comprises entre 120.000 et 150.000 U. I. pendant 40 semaines à raison de 2 injections par semaine, notèrent de même une atrophie complète des ovaires

* Un γ = un millièrme de milligramme.

(absence de corps jaunes et de follicules primordiaux) ainsi que des testicules (atrophie de l'épithélium séminifère, absence de spermatogénèse, disparition sub-totale de la glande interstitielle).

On peut donc admettre, par analogie, que la sécrétion pancréatique se met aussi au repos pendant l'injection d'insuline. Cette hypothèse est corroborée par le fait que nous avons constaté que la dose limite hypoglycémiante d'insuline pour un chien ayant conservé son pancréas est égale à la quantité d'insuline qu'il faut injecter à un animal dépancraté pour maintenir sa glycémie à un taux normal; si le pancréas continuait à sécréter pendant l'injection d'insuline, la dose limite que nous aurions trouvée aurait été inférieure à celle qui correspond à la sécrétion pancréatique normale.

Les données que nous avons obtenues précédemment concernaient l'homme normal; nous avons eu l'occasion d'injecter de l'insuline à deux sujets atteints de maladie d'Addison, chez lesquels, comme on le sait, le trouble de la régulation glycémique est dû non pas à une sécrétion anormale d'insuline, mais à un trouble de sécrétion de l'hormone antagoniste, l'adrénaline; nous avons donc pensé à rechercher chez ces malades l'action de la dose limite hypoglycémiante de l'insuline.

Nous avons injecté à chacun d'eux la dose de 0,009 unité d'insuline par kg./h. et les résultats que nous avons obtenus sont les suivants :

Noms	Dose injectée en unité par kg.-h.	Avant l'injection	Glycémie en gr. p. 1000		
			au cours de l'injection, ou bout de		
			1/2 heure	1 heure	2 heures
Schw.....	0,009	0,82		0,59	0,50
Déc.....	0,009	0,85	0,67	0,63	0,56

On constate que chez ces deux malades, l'abaissement du taux de la glycémie est beaucoup plus marqué que chez le sujet sain; il est en effet de 39 % chez le premier et de 34 % chez le second, alors que chez l'homme normal nous avons vu qu'il était de 9 %.

Nous voyons donc que la dose limite hypoglycémiant d'insuline est plus faible chez ces malades puisque la dose de 0,01 unité provoque une hypoglycémie prononcée, environ quatre fois plus forte que dans le cas normal.

Cette constatation s'accorde d'ailleurs bien avec les faits qui ont été signalés par différents auteurs, en particulier MARANON, en ce qui concerne la sensibilité exagérée des addisoniens à l'insuline; cette sensibilité a pu d'ailleurs servir à un test pour le diagnostic de cette maladie.

INJECTIONS CONTINUES D'INSULINE CHEZ LES DIABÉTIQUES

Nous avons essayé de traiter des malades diabétiques par ces injections lentes et continues d'insuline et les résultats que nous avons obtenus au point de vue de l'évolution de la maladie et de l'état général des malades ont été très satisfaisants. Nous allons les exposer dans ce chapitre après avoir essayé de répondre à trois questions que ces travaux nous ont suggéré. Ce sont :

1° La dose d'insuline que l'on doit injecter à un sujet diabétique pour ramener à la normale sa glycémie.

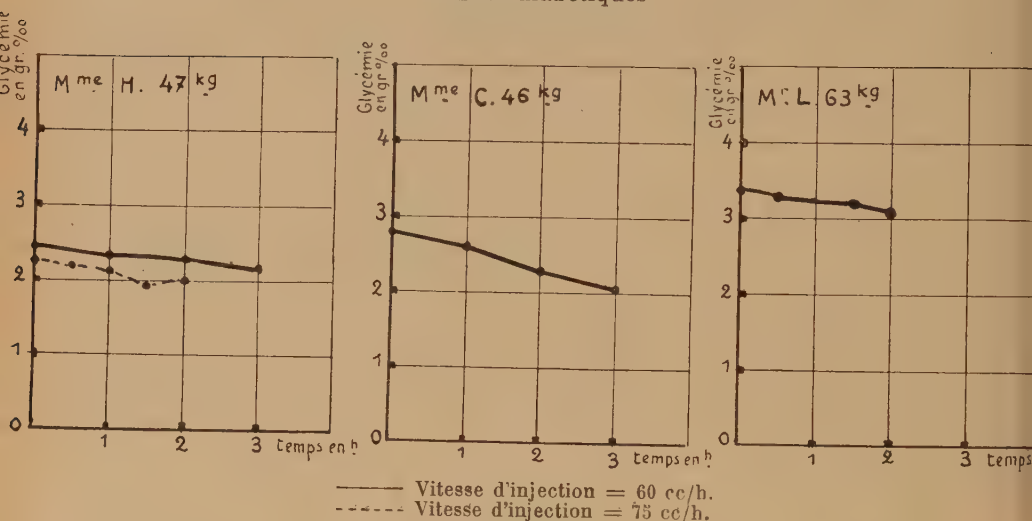
2° La dose d'insuline nécessaire à maintenir le résultat ainsi obtenu pendant un temps prolongé, dose que nous appellerons la « dose d'entretien ».

3° L'influence de l'insuline, injectée suivant cette méthode, sur l'acidose.

Avant de traiter ces questions, nous donnerons quatre courbes figurant les résultats que nous avons obtenus en injectant à des diabétiques, dans les mêmes conditions que pour l'insuline, du sérum physiologique (p. 32). On voit au cours de ces injections qu'une chute de glycémie a été observée d'une manière régulière et constante, et dans un cas même assez

importante (de 2 gr. 80 à 2 gr. 03) après 3 heures d'injection.

Injection continue de sérum physiologique
chez les diabétiques



Ces résultats ne peuvent pas être attribués à l'action du sérum physiologique étant donné que, comme l'ont montré différents auteurs (RATHERY, ROCH), la courbe glycémique des diabétiques au cours des 24 heures est essentiellement variable, et surtout que le plus souvent c'est un abaissement du taux de la glycémie qui s'observe depuis le matin jusqu'à midi; or, c'est précisément au cours de la matinée qu'ont eu lieu ces épreuves.

Nous avons fait 60 injections continues d'insuline à une quinzaine de malades qui présentaient des taux de glycémie à jeun variables entre 1 gr. 50 et 5 gr. ‰. Chaque malade recevait en plusieurs séances différentes doses d'insuline; les séances d'injection duraient 3 heures et étaient espacées d'une semaine. L'in-

jection était pratiquée suivant la technique employée chez l'homme normal.

I. — Dose d'insuline nécessaire pour ramener la glycémie à un taux normal.

Cette dose dépend de plusieurs facteurs :

1° La *vitesse* avec laquelle on veut obtenir ce retour à la normale.

Il est clair qu'on l'obtiendra d'autant plus rapidement que la dose injectée sera plus élevée; mais cependant cette dose n'est pas exactement proportionnelle à la vitesse d'abaissement de la glycémie. En effet, si l'on veut obtenir une certaine chute de glycémie en une heure, la dose d'insuline à injecter sera supérieure, mais non pas double, à celle qu'il faudrait injecter, pour obtenir cette même chute en deux heures.

Dans la plupart de nos injections, nous avons fixé à trois heures le temps de retour de la glycémie à la normale et ceci pour plusieurs raisons :

a) d'abord cette vitesse ne nous obligeait pas à injecter de très fortes doses d'insuline pouvant être dangereuses pour le malade;

b) ensuite l'injection étant arrêtée au bout de 3 heures, l'effet de la dose injectée s'épuisait alors rapidement, comme on le verra plus loin;

c) enfin ce temps, relativement court, permettait de prolonger les épreuves, sans inconvénients pour le malade, au delà du moment où la glycémie atteignait sa valeur normale.

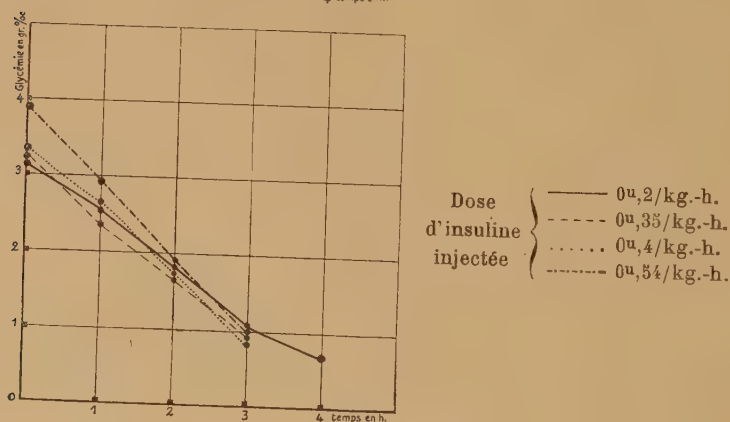
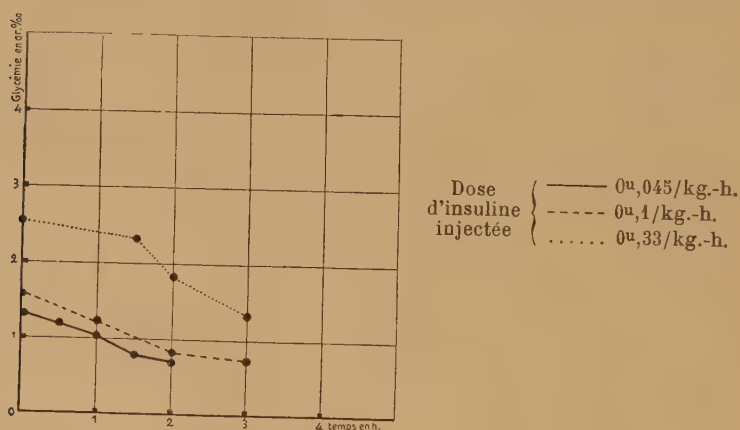
2° Le taux de la glycémie avant l'injection.

La dose d'insuline à injecter doit évidemment être d'autant plus forte que ce taux initial est plus élevé. Comme nous l'avons dit précédemment, le taux des

glycémies de nos malades était compris entre 1 gr. et 5 gr., mais la plupart d'entre eux (une dizaine) présentait une glycémie de 2 à 3 gr.

Les courbes suivantes représentent quelques-uns des différents cas les plus intéressants parmi ceux que nous avons étudiés.

Injection continue d'insuline chez les diabétiques.
Variations de la dose nécessaire pour ramener la glycémie à la normale suivant le taux de la glycémie initiale.

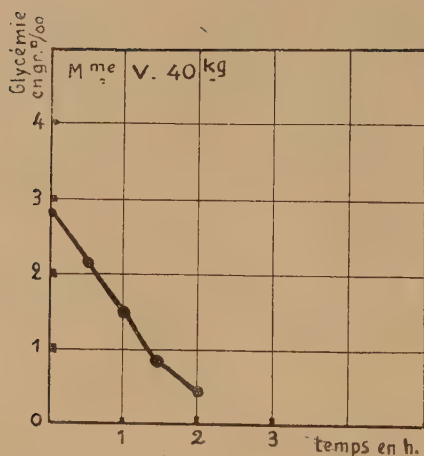


Nous constatons ainsi que pour les malades dont la glycémie est au-dessous de 2 gr., la dose d'insuline de 0,05 ou 0,1 unité par kg./h. ramène la glycémie à la normale en une à deux heures; cette dose est donc supérieure à celle qu'il faudrait injecter pour obtenir ce résultat en 3 heures.

Pour ceux dont la glycémie est comprise entre 2 et 3 gr. la dose d'insuline à injecter est de 0,2 à 0,3 unité; d'autre part, l'injection de 0,4 unité d'insuline ramène à la normale, chez ces malades, le taux de la glycémie en une heure et demie à 2 heures; étant donné que la plupart de nos malades étaient dans ce cas, cette dose est celle dont nous pouvons le plus affirmer l'exactitude.

Pour une glycémie au-dessus de 3 gr., on doit injecter de plus fortes doses d'insuline : 0,3 à 0,5 unité par kg./h. et même plus encore si la glycémie dépasse 5 gr.

3° Remarquons enfin que ces chiffres n'indiquent que des moyennes car le *facteur personnel* provoque parfois des écarts assez importants; nous avons eu par exemple une malade Mme V., dont la glycémie à jeun était de 2 gr. 83 et à laquelle une dose de 0,3 unité d'insuline portait la glycémie à 0 gr. 42 en 2 heures; à ce moment elle présenta quelques signes d'hypoglycémie (sueurs, vertiges, fatigue) qui cessèrent très rapidement par l'ingestion de sucre. Ce cas est représenté par la courbe suivante;



Dose d'insuline injectée = 0^u,29 par kg./h.

Nous ne pouvons donner aucune explication de ce phénomène; on peut tout au plus émettre différentes hypothèses : diminution des sécrétions hormonales antagonistes du pancréas, insuffisance des réserves glycogéniques du foie, etc...

En résumé, la dose nécessaire pour ramener la glycémie à la normale dépend du taux du sucre sanguin à jeun; elle est plus forte pour des glycémies à jeun plus élevées, sans qu'il y ait proportionnalité; les chiffres suivants donnent une idée de l'ordre de grandeur de ces doses pour les différentes valeurs des glycémies à jeun :

au-dessous de 2 gr.,	il faut injecter environ 0 ^u ,05 d'insuline p.kg./h.
entre 2 et 3 gr.,	il faut injecter environ 0 ^u ,2 à 0 ^u ,3 —
entre 3 et 4 gr.,	— — — 0 ^u ,4 à 0 ^u ,5 —
au-dessus de 4 gr.,	— — des doses encore supérieures.

Nous insisterons encore sur le fait que les doses d'insuline que nous établissons pour ces différents cas n'indiquent qu'un ordre de grandeur et ne doivent pas

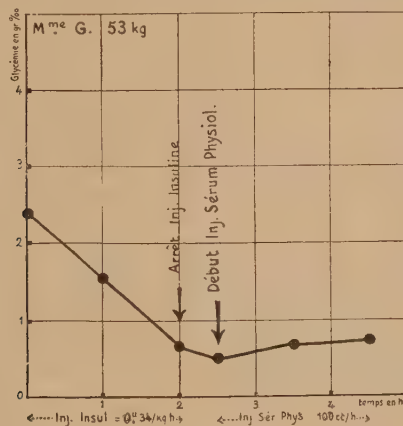
être prises à la lettre pour être appliquées d'une façon rigoureuse.

II. — Dose d'insuline nécessaire pour maintenir constant le taux d'une glycémie ramenée à la normale.

Avant d'aborder ce sujet, nous avons voulu nous rendre compte de l'évolution, chez un diabétique, du taux du sucre sanguin, quand on arrête l'injection d'insuline après avoir ramené la glycémie en 3 heures à la normale. Nous avons procédé de la manière suivante :

Dans un premier temps, la glycémie est ramenée à la normale en 2 à 3 heures; dans un second temps, des prises de sang sont effectuées pendant une période équivalente à une heure d'intervalle; à la solution d'insuline est substitué du sérum physiologique; nous donnons, à titre d'exemple, une courbe de ce genre :

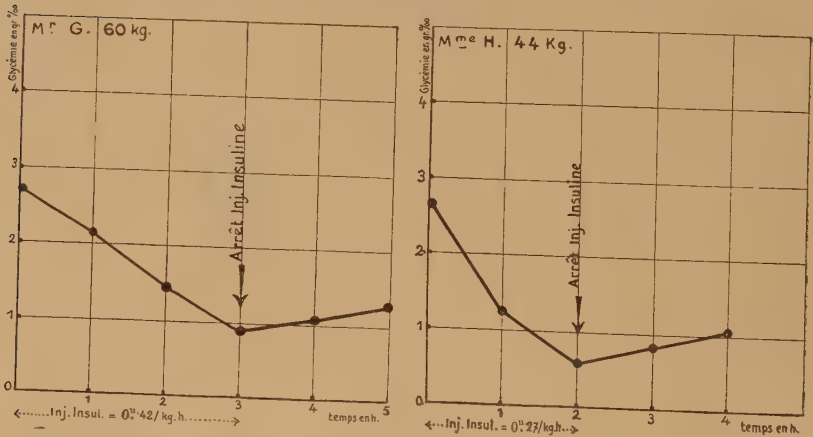
Injection continue d'insuline chez les diabétiques
Variations de la glycémie après l'arrêt de l'injection



Il résulte de cette courbe que la glycémie se maintient au même niveau pendant une demi-heure à une heure; elle remonte ensuite lentement, et au bout de 3 heures, elle est encore loin d'avoir atteint son taux initial; cette lenteur des variations glycémiques semble bien prouver que le mécanisme qui les a engendrées ne provoque pas de réactions violentes.

Les mêmes résultats sont observés quand, au second temps de l'épreuve, on arrête complètement l'injection au lieu de continuer à injecter du sérum physiologique :

Injection continue d'insuline chez les diabétiques
Variations de la glycémie après l'arrêt de l'injection



Ces résultats acquis, étant donné que la glycémie avait tendance à monter spontanément après l'arrêt de l'injection, il fallait, pour qu'elle se maintienne d'une façon prolongée à un taux normal, continuer à injecter une certaine dose d'insuline que nous nous

sommes proposé de déterminer. Pour ceci, voici comment nous avons opéré :

Chaque malade était soumis à plusieurs séances d'injections continues, à une semaine d'intervalle. A chaque séance, dans un premier temps, la glycémie était ramenée à la normale en 3 heures avec une dose d'insuline élevée (0,3 ou 0,4 unité par kg./h.); au bout de ce temps, l'injection était suspendue pendant une demi-heure à une heure; elle était reprise pendant un second temps de durée analogue avec une dose d'insuline inférieure; la dose injectée dans ce second temps variait d'une séance à l'autre en décroissant (de 0,2 à 0,01 unité d'insuline par kg./h.). On cherchait ainsi à établir dans ce second temps la dose strictement nécessaire pour empêcher la production de l'augmentation du taux de la glycémie constatée dans les épreuves citées au début de ce chapitre; étant donné le temps prolongé des injections (7 heures) et les nombreuses séances indispensables pour établir cette dose d'entretien, nous n'avons pu examiner de cette façon que trois cas : il s'agissait de trois malades atteints de diabète grave acidotique, maintenus en état d'équilibre par la combinaison d'un régime et d'un traitement insulinique appropriés.

On devait penser *a priori* que si l'on fournissait à un diabétique dont le taux de la glycémie avait été abaissé à la normale, une dose d'insuline voisine de celle que sécrète normalement le pancréas, c'est-à-dire un centième d'unité par kg./h., la glycémie devait se maintenir à ce taux tant que durerait l'injection.

Deux de nos malades sur trois se sont comportés de cette façon :

1° Mme G.

La glycémie a été ramenée à un taux normal avec une dose d'insuline de 0,3 unité par kg./h. On interrompt l'injection une demi-heure; puis on injecte, suivant le jour :

soit du *sérum physiologique* : on constate que la glycémie augmente au cours de l'injection;

soit de l'*insuline* aux doses suivantes :

0,05 unité : la glycémie baisse.

0,03 unité : même résultat.

0,01 unité : la glycémie continue à baisser, mais légèrement; pratiquement, elle reste constante. Donc la *dose d'entretien* est de 0,01 unité d'insuline par kg./h.

2° M^r. L.

Nous avons constaté chez ce malade les mêmes résultats que dans le cas précédent, c'est-à-dire qu'avec une injection de 0,05 unité d'insuline, la glycémie baisse encore très nettement, alors qu'avec une dose de 0,01 unité, la glycémie se maintient à la normale; donc pour ce malade aussi la *dose d'entretien* est de 0,01 unité d'insuline par kg./h.

3° M^r. G.

La glycémie a été ramenée à un taux normal avec une dose d'insuline de 0,4 unité par kg./h.; on injecte alors, après une demi-heure d'interruption :

0,3 unité : la glycémie baisse (*courbe —*).

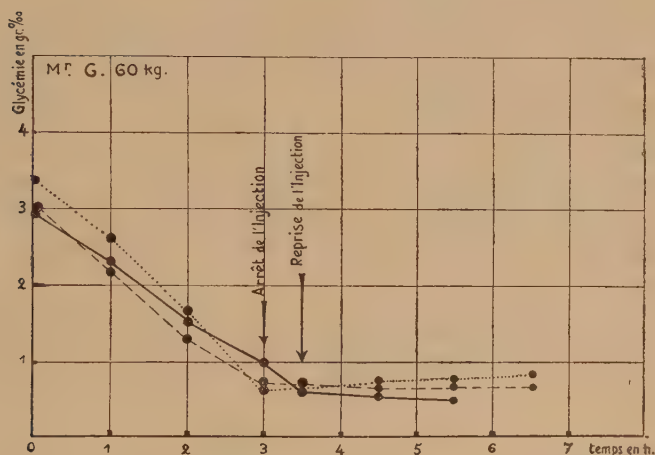
0,02 et 0,005 unité : la glycémie remonte (*courbe*).

0,1 unité : le taux de la glycémie reste sta-

tionnaire pendant les 3 heures que dure l'injection, (courbe -----); pour ce malade, la dose d'entretien est donc de 0,1 unité d'insuline par kg./h.

Les courbes suivantes groupent les réactions de ce dernier malade.

Injection d'insuline chez un diabétique.
Recherche de la dose d'entretien.



Ces chiffres montrent donc que, pour les deux premiers malades, la dose d'entretien a pu être fixée à un centième d'unité d'insuline par kilogramme et par heure, cette dose étant voisine de la dose limite que nous avons constatée chez le sujet normal; pour le troisième malade, la dose d'entretien, dix fois supérieure à la dose limite, est de un dixième d'unité d'insuline par kilogramme et par heure.

Ces résultats mettent en évidence le fait que les diabétiques ne réagissent pas tous de la même manière

et que leurs réactions ne sont pas toujours celles que l'on pourrait prévoir en supposant que seule une altération du pancréas est la cause du diabète.

Comment expliquer ces différences de comportement des différents diabétiques vis-à-vis de l'insuline ?

Il faudrait distinguer deux groupes de malades :

Le premier comprendrait les malades dont la dose d'entretien est la dose sécrétée normalement par le pancréas et équivalente à la dose limite hypoglycémisante; chez ces malades, une déficience du pancréas serait seule en cause;

Le second groupe comprendrait ceux qui se comportent différemment et pour lesquels la dose d'entretien est plus forte que dans le cas précédent; chez ces malades, le trouble n'est pas purement pancréatique, mais plus complexe.

Ces faits s'accordent bien avec la conception actuelle de la pathogénie du diabète.

III. — Influence des injections lentes et continues d'insuline sur l'acidose.

Les chapitres précédents rendent compte que l'injection lente et continue d'insuline permet de ramener la glycémie des diabétiques à un taux normal et de la maintenir à ce taux pendant la durée de l'injection.

Quelle est son action sur la glycosurie?

Nous avons examiné systématiquement les urines de nos malades avant et au cours de l'injection; l'émission des urines coïncidait le plus souvent avec les prises de sang destinées au dosage du sucre sanguin.

Nous avons constaté ainsi que l'action de l'inject-

tion continue d'insuline était aussi nette sur la glycosurie que sur la glycémie; en effet, la glycosurie disparaissait rapidement dans tous les cas, dès que le taux de la glycémie descendait au-dessous du seuil rénal d'élimination du glucose, c'est-à-dire entre 1 gr. 50 et 1 gr. 80 environ; cet effet se prolongeait même plusieurs heures après l'arrêt de l'injection.

Nous avons déjà mentionné que la plupart de nos malades présentaient un diabète acidotique; il est important de savoir quelle était l'action de l'injection sur l'acétonurie que présentent ces diabétiques.

Contrairement à ce que nous avons constaté pour la glycosurie, l'acétonurie était peu influencée par l'injection lente et continue d'insuline; en effet, quand on examine les urines des diabétiques au cours de ces séances, on constate que les réactions d'acidose restent positives, même si les séances d'injection sont très prolongées, et ceci pendant la fin de la journée, à condition toutefois qu'aucune autre thérapeutique ne soit appliquée.

On pourrait objecter que l'action de l'insuline, même si elle existait, sur l'acétonurie, pourrait être difficile à observer par suite de la lenteur de l'élimination des corps cétoniques accumulés dans l'organisme; en effet, si l'on suppose que l'injection lente et continue d'insuline agit sur le métabolisme des glucides et des lipides et le rend normal, il faudrait un certain temps pour éliminer les corps cétoniques existant dans les tissus au début de l'injection; cette objection nous semble peu valable pour les raisons suivantes :

Même lorsque l'acétonurie a été très faible, avec des réactions subpositives, l'injection d'insuline pra-

tiquée pendant plusieurs heures n'arrive pas à la faire disparaître; par contre, comme nous le verrons plus loin, l'acétonurie même très intense, disparaît très vite quand on associe du glucose à l'insuline injectée.

Ces constatations sont contraires à celles que l'on observe en général lors des cures insuliniques courantes, c'est-à-dire discontinues : au cours de celles-ci en effet, on constate la disparition de l'acétonurie bien avant celle de la glycosurie.

On peut aussi faire disparaître très rapidement l'acidose diabétique au cours de l'injection continue d'insuline, mais pour cela il faut associer à l'insuline une certaine proportion de glucose, en général 1 à 2 gr. par unité d'insuline. On constate alors la rapide disparition de l'acétonurie au cours même de l'injection, en même temps que celle de la glycosurie.

L'exemple suivant illustre ces faits :

Il s'agit d'une malade entrée dans le service de M. le Professeur BAUDOUIN à l'Hôtel-Dieu en état de coma diabétique. A son entrée, le 10 avril 1936, la glycémie est de 5 gr. % ; dans les urines, on trouve une forte quantité de sucre et les réactions d'acidose sont fortement positives. L'injection d'insuline est alors instituée; elle dure pendant 7 heures 10 minutes, à la dose de 0,46 unité par kg./h.; on note au cours de l'injection une chute progressive de la glycémie; en même temps, dans les urines prélevées par sondage, le sucre diminue aussi pour disparaître complètement au bout de 6 heures d'injection.

Par contre, l'acétonurie reste stationnaire et la réaction de GERHARDT est toujours fortement positive.

A la 7^e heure d'injection, on injecte un mélange

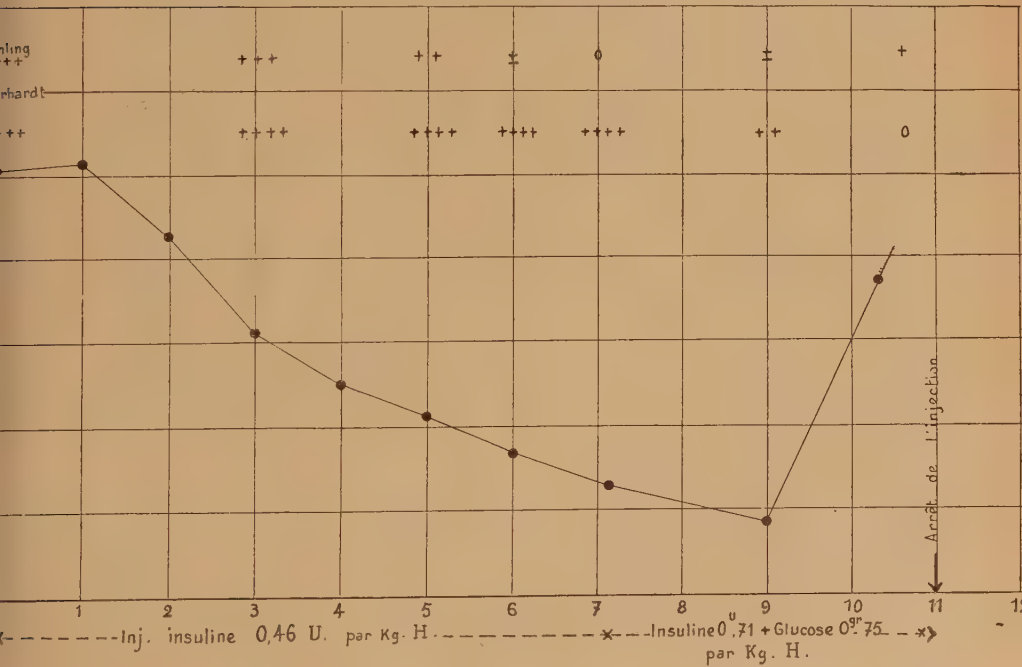
d'insuline et de glucose dans les proportions suivantes :

0,7 unité d'insuline par kg. et par heure.

0,75 gr. de glucose par kg. et par heure.

Une diminution nette de l'acétonurie s'effectue alors au bout de 2 heures ; la réaction de GERHARDT devient complètement négative après 4 heures d'injection de ce mélange glucose + insuline ; parallèlement on constate l'atténuation des symptômes cliniques et la malade sort du coma peu de temps avant la disparition complète de l'acidose. L'amélioration se maintient d'ailleurs après l'arrêt de l'injection. Ces résultats sont représentés par la courbe suivante :

Coma diabétique traité par injection continue d'insuline,
puis d'insuline et de glucose.



Le jour suivant, le traitement habituel du diabète acidotique est institué; les réactions d'acidose n'ont jamais réapparu jusqu'à la sortie de cette malade de l'hôpital.

Ainsi donc, l'insuline seule ne suffit pas pour rendre normal le métabolisme vicié des glucides et des lipides que l'on constate chez les diabétiques; il faut lui associer une certaine dose de glucose.

Ces faits ne sont pas nouveaux; il est admis classiquement que la combustion d'une certaine quantité de glucose est nécessaire pour faire assimiler les graisses: « les graisses brûlent au feu des hydrates de carbone ». Mais nous voulons seulement attirer l'attention sur un fait : les malades que nous avons observés au cours de ces injections comburaient des quantités importantes de glucose qui préexistaient dans leur organisme, ainsi qu'en témoignent les diminutions de la glycémie et de la glycosurie observées; c'est ainsi que dans le cas de coma cité plus haut, le taux de la glycémie de la malade est passé de 5 à 1 gr. % au cours de l'injection continue. Chaque litre de sang a donc perdu 4 gr., ce qui fait au minimum une perte de 20 gr. de sucre environ, et ceci pour le sang seulement. Il est probable aussi qu'une certaine quantité de glucose provenant des tissus a été brûlée également et la quantité totale de sucre que l'insuline a fait disparaître au cours de l'injection n'est donc pas négligeable; elle n'a pourtant pas suffi pour diminuer les réactions d'acidose.

Par contre, ceci a été obtenu facilement avec une certaine quantité de sucre exogène.

Il est donc possible que certaines propriétés différencient le glucose endogène contenu dans les tissus

et le sang des diabétiques, incapable d'agir sur l'acidose, du glucose exogène qui, associé à l'insuline en proportion convenable, la fait disparaître facilement.

IV. — Action des injections continues d'insuline sur l'état général des diabétiques et l'évolution de leur maladie.

Nous n'apportons ici qu'un nombre de cas insuffisant pour tirer des conclusions définitives et nous voulons plutôt donner une impression sur ce sujet. La technique que nous avons suivie pour nos injections est la même que celle employée chez l'homme normal; les malades furent attentivement et rigoureusement surveillés pendant les injections, afin de prévenir les accidents d'hypoglycémie; des prises de sang servant aux dosages glycémiques étaient effectuées toutes les heures ou demi-heures ou, à leur défaut, les urines prélevées par sondage ou par émission spontanée étaient examinées. L'injection durait le temps nécessaire à ramener la glycémie à un taux normal, ce qui était réalisé le plus souvent en 3 à 5 heures; mais quelquefois un temps plus long était nécessaire et dans un cas de coma, l'injection dura jusqu'à 10 heures; dans l'intervalle des injections, les malades continuaient à suivre un traitement insulinique ordinaire (par piqûres sous-cutanées discontinues) en même temps qu'un régime approprié.

Au point de vue clinique, les malades que nous avons traités peuvent être groupés en deux catégories :

1° Les malades présentant un diabète plus ou moins grave, en général acidotique, mais sans complications;

2° Les malades atteints de diabète compliqué.

Nous envisagerons successivement les résultats que nous avons obtenus par notre thérapeutique dans chacun de ces cas :

1° L'état général des malades présentant un diabète non compliqué a toujours été amélioré par nos injections continues d'insuline, comme d'ailleurs par les injections discontinues; mais l'amélioration était plus rapide, tout en employant des doses d'insuline plus faibles.

Les malades ressentaient d'autre part une certaine sensation de bien-être au cours et immédiatement après l'injection; elle était probablement la cause du facile concours qu'ont prêté les malades à ces injections longues et gênantes pour l'exercice de leur fonction, car la plupart était des malades externes.

Enfin, il devenait plus facile, après injection continue, d'équilibrer les diabétiques dont la dose optimale d'insuline était difficile à trouver avant l'injection.

Deux de nos malades M. Leb. et M. Lev. furent dans ce cas : ils faisaient tantôt des accidents d'hypoglycémie, tantôt des accidents d'acidose et on avait ainsi de grandes difficultés à fixer la dose d'insuline qui leur convenait. Ces malades ont reçu chacun une dizaine d'injections à une semaine d'intervalle environ; au bout de quelques injections, on a pu arriver à les équilibrer facilement et à supprimer la glycosurie et l'acidose.

2° Nous avons traité six malades présentant un diabète avec complications; nous examinerons pour chacun d'eux les résultats de cette thérapeutique.

1° M. GRAN. 40 ans. *Gangrène du gros orteil.*

Le malade présentait une glycémie de 2 gr., 50 ‰ ; on fait une première séance d'injection pendant 5 heures à la dose de 0,1 à 0,2 unité d'insuline par kg./h. ; au bout de 3 heures d'injection, la glycémie est réduite à la normale et à la fin de l'injection, l'acidose a disparu. 5 à 7 jours après, on fait une seconde injection à la dose de 0,1 unité par kg./h. ; puis une troisième à la même dose et après le même laps de temps. Le taux de la glycémie se maintient à la normale et la gangrène de l'orteil a disparu complètement après ces trois injections.

2° Mme CAMB. 65 ans. *Furoncle de la grande lèvre.*

La glycémie de cette malade est de 4 gr., 50 ‰. Les réactions d'acidose sont fortement positives. Le taux de l'urée est de 0,81 ‰.

On pratique trois séances d'injection continue à la dose de 0,2 unité d'insuline par kg./h. à une semaine d'intervalle.

3° Mme MOR. 48 ans. *Gangrène humide du gros orteil avec lymphangite infectée et abcès que l'on a dû inciser.*

La glycémie était de 2 gr. 50 ‰ avec 130 gr. de sucre dans les urines par 24 heures et par litre.

On fait à cette malade 3 séances d'injection à la dose de 0,1 unité d'insuline par kg./h. à une semaine d'intervalle ; quelques jours après la première injection, le sucre disparaît complètement des urines ; la glycémie est de 1 gr. 50 et les réactions d'acidose sont négatives ; la gangrène de l'orteil a disparu.

4° M. CHAL. 69 ans. *Fracture double des deux jambes*, après un accident.

La glycémie du malade est de 2 gr. 76; dans les urines, 92 gr. de sucre par litre par 24 heures; les réactions d'acidose sont fortement positives.

On fait au malade 5 séances d'injections : la première à la dose de 0,2 unité, les suivantes à la dose de 0,1 unité; les trois premières injections sont faites à 3 jours d'intervalle, la quatrième après une semaine et la cinquième un mois après.

Après la seconde injection, le sucre disparaît des urines et la glycémie est de 1 gr. 59; elle se maintient à ce taux par la suite et au bout de 5 mois, le malade sort de l'hôpital guéri, ses fractures étant consolidées.

5° Mme CAB. 40 ans. *Coma diabétique*.

C'est le cas de la malade citée plus haut : la glycémie est de 5 gr. ‰.

Une seule séance d'injection à la dose de 0,4 unité est pratiquée pendant 7 heures; quelques heures après le début de l'injection, le sucre disparaît des urines, la glycémie baisse et les réactions d'acidose deviennent négatives, et ne réapparaissent pas; depuis, la malade suit un traitement ordinaire.

6° Mme HAY. *Pré-coma diabétique*.

La glycémie est de 4 gr. ‰.

La malade subit deux injections pendant trois heures, à la dose de 0,2 et 0,3 unité par kg./h., l'une un jour, l'autre le lendemain.

La glycémie est de 0 gr. 80 après la première injection, mais l'état général n'est pas encore satisfaisant;

après la seconde injection, la malade se sent tout à fait bien.

CONCLUSIONS. — Les injections intra-vasculaires continues d'insuline permettent de réduire plus rapidement que les injections discontinues pratiquées habituellement, la glycosurie et l'acidose des malades et elles améliorent sensiblement leur état général.

Ces injections ne présentent pas d'intérêt pour les petits diabétiques bien traités par la méthode ordinaire; mais elles sont au contraire d'une précieuse aide thérapeutique soit dans les cas de diabète grave difficile à équilibrer, soit dans les cas de diabète compliqué; avant les interventions chirurgicales en particulier, elles permettent de réduire avec le maximum d'efficacité et de rapidité l'état d'acidose des malades, améliorent leur état général et permettent ainsi d'opérer dans les meilleures conditions possibles.

Nous n'avons jamais eu aucun incident au cours de nos injections, mais nous insistons sur le fait que nous nous sommes astreints à surveiller nos malades de très près et nous pensons que cette précaution est indispensable.

CONCLUSIONS

Les injections intra-vasculaires continues d'insuline nous ont permis de faire les constatations suivantes :

1° CHEZ LE CHIEN, la dose limite hypoglycémiante d'insuline (c'est-à-dire la quantité minima d'insuline que l'on doit injecter à un sujet par kilogramme et par heure d'une façon continue dans le système circulatoire, pour obtenir un abaissement du taux de la glycémie dépassant les limites des variations physiologiques) est environ cinq fois plus forte par la voie intra-veineuse périphérique que par les voies intra-veineuse mésentérique et intra-artérielle; elle est en effet de 0,02 à 0,05 unité d'insuline par kilogramme et par heure par voie intra-veineuse périphérique et de 0,005 à 0,01 unité par voies intra-veineuse mésentérique et intra-artérielle.

Cette dose limite hypoglycémiante est du même ordre de grandeur que le taux d'insuline qui, d'après HOUSSAY et HOLM, maintient chez le chien dépancréaté la glycémie à un chiffre normal, l'injection étant faite dans les deux cas par voie intra-veineuse périphérique.

2° CHEZ L'HOMME, au cours d'essais thérapeutiques, nous avons pu fixer à : 0,01 à 0,02 unité d'insuline par kilogramme et par heure la dose limite hypoglycémiante, par la voie intra-veineuse périphérique.

Ces données permettent d'évaluer à 6 γ (six millièmes de mgr.) la quantité totale d'insuline sécrétée en une heure par un homme normal de 60 kg. à jeun.

3° CHEZ UN GROUPE DE DIABÉTIQUES, dont la plupart présentaient une forme de diabète avec acidose et une glycémie à jeun variable entre 1 gr. 50 et 5 gr. ‰, nous avons fait les observations suivantes :

1. — La dose d'insuline nécessaire pour ramener la glycémie à la normale en 3 heures est d'autant plus forte que la glycémie à jeun est plus élevée, sans qu'il y ait proportionnalité; elle est en effet de :

0,05 unité par kg./h. pour une glycémie au-dessous de 2 gr.

0,2 à 0,3 par kg./h. pour une glycémie de 2 à 3 gr.

0,4 à 0,5 par kg./h. pour une glycémie de 3 à 4 gr. et des doses supérieures pour une glycémie au-dessus de 4 gr.

Ces chiffres ne constituent qu'une indication et n'ont rien d'absolu car des variations individuelles peuvent s'observer.

2. — La dose d'entretien (c'est-à-dire la dose d'insuline nécessaire pour maintenir à la normale pendant un temps prolongé une glycémie ainsi réduite) ne paraît pas la même pour tous les malades; en effet, elle a pu être fixée à 0,01 unité par kilogramme et par heure chez deux de nos malades; elle est dans ce cas voisine de la dose limite hypoglycémiante établie chez le sujet normal; elle était de 0,1 unité chez un troisième malade, c'est-à-dire dix fois plus forte que chez les deux premiers. Cette différence de comportement est peut-être due à ce que tous les diabètes ne présentent pas la même pathogénie : les uns sont dus à l'insuffisance pancréatique seule, les autres à un trouble plus complexe.

3. — L'action de l'injection continue d'insuline est aussi nette sur la glycosurie que sur la glycémie; dès que celle-ci descend au-dessous du seuil rénal d'élimination du glucose, la glycosurie disparaît rapidement. Par contre, l'injection continue d'insuline seule agit peu sur l'acétonurie; mais en associant à l'insuline une proportion convenable de glucose (1 à 2 gr. par unité d'insuline) on fait rapidement cesser l'état d'acidose.

4. — Les injections continues d'insuline ont agi très favorablement sur l'état général et l'évolution du diabète de nos malades, aussi bien sur les cas de diabète acidotique sans complications, que sur les cas compliqués (infection, fracture, intervention chirurgicale, coma); c'est donc dans ces derniers cas que ces injections ont le plus d'intérêt car elles permettent en un temps extrêmement court de supprimer l'état de glycosurie et d'acidose et d'améliorer très rapidement l'état général des malades.

VU : *Le Président de Thèse,*
A. BAUDOUIN.

VU : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

VU et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Pour le Recteur :
L'Inspecteur de l'Académie,
MONOD.

BIBLIOGRAPHIE

- A. BAUDOUIN, E. AZÉRAD et J. LEWIN. — *C. R. Société Biologie*, 1935, t. 120, p. 769.
- A. BAUDOUIN, J. LEWIN et E. AZÉRAD. — *C. R. Société Biologie*, 1935, t. 120, p. 865.
- A. BAUDOUIN et J. LEWIN. — *C. R. Société Biologie*, 1936, t. 121, p. 1594.
- A. BAUDOUIN, J. LEWIN et E. AZÉRAD. — *C. R. Société Biologie*, 1938, t. 127, p. 378.
- A. BAUDOUIN, J. LEWIN et E. AZÉRAD. — *C. R. Société Biologie*, 1938, t. 127, p. 380.
- A. BAUDOUIN, J. LEWIN et E. AZÉRAD. — *C. R. Société Biologie*, 1938, t. 127, p. 772.
- A. BAUDOUIN, J. LEWIN et E. AZÉRAD. — *Presse Médicale*, sous presse.
- E. CANTILLO. — *Presse Médicale*, 16 mai 1936, n° 40, p. 804.
- DEL CASTILLO. — *Revue Société Biol. Argentine*, 1937, vol. XIII, n° 8, p. 426, p. 455.
- HOLM. — *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 1927, t. 121, p. 368.
- B. A. HOUSSAY, T. J. LEWIS et V. G. FOGLIA. — *C. R. Société Biologie*, 1929, t. 101, p. 241.
- F. RATHERY, L. ROY et M. CONTE. — *Paris Médical*, 1935, n° 27, p. 9.

